



②① Aktenzeichen: 197 37 348.8
②② Anmeldetag: 27. 8. 97
④③ Offenlegungstag: 4. 3. 99

DE 197 37 348 A 1

⑦① Anmelder:
Hexal AG, 83607 Holzkirchen, DE

⑦② Erfinder:
Vulpescu, Dan-Gabriel, Dr.med., 27580
Bremerhaven, DE

⑤⑥ Entgegenhaltungen:
Rote Liste 1997, Nr. 46071, 46098;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Neue pharmazeutische Zusammensetzung

⑤⑦ Die Erfindung betrifft eine neue pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Clindamycin und Clotrimazol zur Anwendung bei vaginalen Infektionen.

DE 197 37 348 A 1

Die Erfindung betrifft eine neue pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine Kombination aus Clindamycin und Clotrimazol zur vaginalen Anwendung bei bakteriellen Infektionen, Pilz- oder Mischinfektionen der Vagina.

Herkömmliche Therapien zur Behandlung von bakteriellen vaginalen Infektionen, wie z. B. bakterielle Vaginose die durch das Zusammenwirken von *Gardnerella vaginalis* und anaeroben Bakterien zustande kommen, sehen Behandlungen mit Chemotherapeutika mit Wirkung auf Anaeroben und Protozoen, wie z. B. Metronidazol oder Tinidazol oder aber die Behandlung mit einem Antibiotikum wie Amoxicillin oder Clindamycin vor. Die Behandlung erfolgt entweder oral oder durch lokale, vaginale Applikation.

Die orale Therapie mit einem dieser Wirkstoffe besitzt erhebliche Nachteile, wie z. B. das Auftreten von erheblichen Nebenwirkungen oder aber auch unerwünschte Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln. Zudem steht Metronidazol im Verdacht, kanzerogenes Potential zu haben. Eine Lokaltherapie ist auf jeden Fall einer systemischen Therapie vorzuziehen, um eine systemische Belastung des Körpers zu vermeiden.

Bisherige lokale Therapien mit Metronidazol sahen Dosierungen von 500 bis 1000 mg Metronidazol als Einmalgabe vor oder bei einer 5-Tage Therapie 200–500 mg Metronidazol pro Tag. Wird der Wirkstoff in einer halbfesten Zubereitung, wie z. B. als Gel oder Creme verabreicht, sind Gaben von ca. 100 mg pro Tag üblich. Analoge Mengen werden mit dem Wirkstoff Clindamycin angewandt. Jedoch werden auch bei der Lokaltherapie die gleichen oder ähnliche Nebenwirkungen beschrieben wie bei der oralen Anwendung der Wirkstoffe.

Bisherige lokale Therapien mit Metronidazol sahen Dosierungen von 500 bis 1000 mg Metronidazol als Einmalgabe vor oder bei einer 5-Tage Therapie 200–500 mg Metronidazol pro Tag. Wird der Wirkstoff in einer halbfesten Zubereitung, wie z. B. als Gel oder Creme verabreicht, sind Gaben von ca. 100 mg pro Tag üblich. Analoge Mengen werden mit dem Wirkstoff Clindamycin angewandt. Jedoch werden auch bei der Lokaltherapie die gleichen oder ähnliche Nebenwirkungen beschrieben wie bei der oralen Anwendung der Wirkstoffe.

Ein wesentlicher Nachteil der oben beschriebenen Therapien mit einem Antibiotikum oder einem Chemotherapeutikum ist, daß sowohl bei oraler als auch bei lokaler Therapie häufig eine sekundäre Infektion z. B. Vaginalcandidose oder eine Mischinfektion auftreten kann, wodurch eine erneute Behandlung mit einem weiteren Medikament erforderlich wird. Eine sehr genaue und aufwendige Diagnose ist dann notwendig, um festzustellen, welche Art einer Kolpitis vorliegt damit medikamentös richtig behandelt werden kann.

Eine der wohl am häufigsten auftretende Folgeinfektion ist die Vaginalcandidose, eine Pilzinfektion, die eine Behandlung mit einem Antimykotikum, wie z. B. Clotrimazol erforderlich macht.

Clotrimazol ist ein Lokal-Antimykotikum mit einem breitem Wirkungsspektrum, das viele humanpathogene Pilze umfaßt. In der Gynäkologie wird Clotrimazol vorwiegend zur Behandlung von vulvovaginalen Infektionen durch Hefe- oder Sproßpilze als Monotherapie eingesetzt. Bei der lokalen Therapie mit Clotrimazol werden Dosierungen von 500 mg bei der Einmalapplikation vorgesehen. Mehrtägige Behandlungstherapien werden mit Dosierungen von ca. 100–200 mg Clotrimazol durchgeführt.

Es ist des weiteren bekannt, daß neben der antimykotischen Wirkung Clotrimazol eine geringe antibakterielle Wirkung besitzt.

Aufgabe der Erfindung ist es, eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung vaginaler Erkrankungen bereit zu stellen, bei der Nebenwirkungen reduziert sind und mit der die Behandlung vereinfacht und effizienter wird.

Dies konnte durch eine neue pharmazeutische Zusammensetzung, die als aktive Bestandteile die Wirkstoffe Clin-

damycin und Clotrimazol enthält, erreicht werden.

Dabei wurde überraschenderweise gefunden, daß geringere Dosierungen erforderlich sind, als bei der Behandlung mit den einzelnen Wirkstoffen. Die Kombination zeigt einen deutlichen synergistischen Effekt. Während nach dem Stand der Technik Clindamycin bei der Lokaltherapie in Dosismengen von 100–200 mg pro Tag zu verabreichen sind, um eine vollständige Ausheilung der Erkrankung zu erzielen, kann bei der neuen Kombination die Clindamycindosis auf 20 mg, d. h. auf 10–20% der bisherigen Menge reduziert werden. Je nach Schwere der Erkrankung werden vorzugsweise Dosismengen von 20–80 mg Clindamycin in Kombination von 50–100 mg Clotrimazol verabreicht.

Vorzugsweise ist die neue pharmazeutische Zusammensetzung zur lokalen Verwendung bei der Behandlung von vaginalen Infektionen bestimmt.

Die pharmazeutische Zusammensetzung kann neben den aktiven Bestandteilen pharmazeutische annehmbare Träger dafür enthalten. Bevorzugte Darreichungsformen sind Vaginalsuppositoria, Vaginaltabletten, Vaginalovula und halbfeste Vaginalzubereitungen wie Salbe, Creme und Gel.

Die aktiven Bestandteile der neuen Zusammensetzung liegen vorzugsweise in Konzentrationen von 10–80 mg Clindamycin und 50–150 mg Clotrimazol, insbesondere in 20 mg Clindamycin und 100 mg Clotrimazol pro Anwendung bzw. Dosis Einheit vor.

Die neue Kombination kann zur Behandlung einer Vielzahl von vaginalen Erkrankungen eingesetzt werden. So können die am häufigsten auftretende Kolpitiden, die Candida-Kolpitis (Pilzinfektion) und die bakterielle Vaginose bakterielle Mischinfektion erfolgreich behandelt werden.

Des weiteren erlaubt die erfindungsgemäße Kombination die Behandlung sogenannter Mischinfektionen, die durch Bakterien und Pilze hervorgerufen werden. Bei der Applikation der erfindungsgemäßen Kombination werden gleichzeitig beide Krankheitserreger bekämpft.

Unklare Infektionen erfordern äußerst aufwendige diagnostische Bestimmungen. Bei der Behandlung solcher Erkrankungen mit der Kombination aus Clindamycin und Clotrimazol reduziert sich dieser Aufwand erheblich, da es praktisch unerheblich ist, welche Art der Kolpitis vorliegt.

Bei der Monotherapie einer Infektion mit einem Antibiotikum nach dem Stand der Technik ist die am häufigsten auftretende Sekundärinfektion eine Candidose. Mit dem Einsatz der erfindungsgemäßen Kombination bei der Behandlung lassen sich solche Sekundärinfektionen verhindern. Dadurch erübrigt sich eine weitere Behandlung, die zum einen für den Patienten sehr unerfreulich und mit einer verlängerten Behandlungsdauer verbunden ist und zum anderen kann durch die Kombinationstherapie vom gesundheitspolitischen Standpunkt der finanzielle Aufwand deutlich verringert werden.

Beispiel

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung wurde in einer Studie bei 25 Patientinnen angewandt. Bei diesen 25 Patientinnen wurde in 20 Fällen eine bakterielle Mischinfektion, in 3 Fällen eine Mischinfektion, hervorgerufen durch Bakterien und Pilze und in 2 Fällen eine reine Pilzinfektion festgestellt.

Nach einer 6-tägigen Therapie frisch zubereiteten Vaginalovula, die 20 mg Clindamycin und 100 mg Clotrimazol enthielten, wurde bei 23 Patientinnen eine vollständige Ausheilung der Infektion erzielt. Es konnten desweiteren keine Sekundärinfektionen festgestellt werden.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend als aktive Bestandteile Clindamycin und Clotrimazol und mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Träger 5 dafür.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 zur Verwendung bei der Behandlung von vaginalen Infektionen.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10 1 oder 2, bei welcher die Formulierung für eine vaginale Verabreichung adaptiert ist.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die Mengen an aktiven Bestandteilen 10 bis 80 mg Clindamycin und 15 50 bis 150 mg Clotrimazol pro Applikationseinheit, insbesondere 20 mg Clindamycin und 100 mg Clotrimazol pro Applikationseinheit betragen.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Form einer Tablette, 20 Zweischichttablette, Suppositoria oder Ovulum zur vaginalen Applikation.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, in Form einer halbfesten Formulierung. 25
7. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, bei dem man die aktiven Bestandteile Clindamycin und Clotrimazol mit mindestens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger vereinigt. 30

35

40

45

50

55

60

65